

**Untersuchungen zur Wirksamkeit und
Unschädlichkeit des kombinierten, viralen
und bakteriellen Paramunitätsinducers
"PI-126" bei Hunden**

Gerhard Baran

Disbui. München

1989



Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin der
Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Anton Mayr

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT UND UNSCHÄDLICHKEIT DES
KOMBINIERTEN, VIRALEN UND BAKTERIELLEN PARAMUNITÄTSINDUCERS
"PI-126" BEI HUNDEN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Gerhard Baran
aus
Straubing

München 1988

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Dr.habil. M. Stangassinger

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	Seite 1
2. <u>Schrifttum</u>	2
2.1 Paramunitätsinducer in der Hundepraxis	2
2.1.1 Virale Inducer	2
2.1.2 Bakterielle Inducer	6
2.1.3 Serum-Faktoren	9
2.1.4 Organpräparate	10
2.1.5 Phytopharmaka	12
2.1.6 Chemische Inducer	13
2.2 Paramunitätsinducer in der Katzenpraxis	14
2.2.1 Virale Inducer	14
2.2.2 Bakterielle Inducer	15
2.2.3 Chemische Inducer	18
3. <u>Eigene Untersuchungen</u>	19
3.1 Material und Methoden	19
3.1.1 Paramunitätsinducer	19
3.1.2 Chromium 51-Freisetzungstest	20
3.1.3 Versuchsbestände	20

3.1.4 Durchführung der Versuche	22
3.1.4.1 Versuchsplan	22
3.1.4.2 Auswertung	23
3.2 Ergebnisse	25
3.2.1 Chargenprüfung bei der Maus	25
3.2.2 Klinische Prüfung beim Hund	27
3.2.2.1 Wirksamkeit im Therapieversuch	27
3.2.2.2 Wirksamkeit im Metaphylaxeversuch	32
3.2.2.3 Unschädlichkeitsbestimmung	39
4. <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	40
5. <u>Zusammenfassung/Summary</u>	44
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	46

1. Einleitung

Die gewerblichen Hundehaltungen haben sehr häufig klinische Probleme mit infektiösen Faktorenkrankheiten. Die höchsten Erkrankungsraten treten meist kurzfristig nach dem Zusammenbringen von Hunden unterschiedlicher Herkunft in Hundepensionen, Hundeschulen oder Hundehandlungen auf. Nachdem in der Nutztierhaltung bei den crowding assoziierten Faktorenkrankheiten über sehr gute Erfolge mit der kurzfristigen Stimulierung der paraspezifischen Abwehr mittels Paramunitätsinducer berichtet wurde, war es naheliegend, auch in der gewerblichen Hundehaltung die Wirksamkeit einer Paramunisierung zu prüfen. Die Paramunisierung hat sich in der Hundep Praxis bisher vor allem bei der Bekämpfung der Welpensterblichkeit bewährt (BIBRACK, 1975; MAYR, 1977).

Von den verschiedenen, bisher beim Hund erprobten Paramunitätsinducern waren die biologischen Paramunitätsinducer am besten wirksam und verträglich (s. Schrifttum). Für die vorliegenden klinischen Untersuchungen wurden deshalb biologische Paramunitätsinducer ausgewählt. Im Vordergrund stand die Prüfung eines neuen kombinierten Inducers aus einer bakteriellen und viralen Komponente, da experimentelle Untersuchungen gezeigt haben, daß Kombinationsinducer ein breiteres Wirkungsspektrum besitzen als Einfachinducer (BORNEFF, 1986). Zum Vergleich untersuchten wir die Wirkung eines viralen Einfachinducers (Pind-Avi) und eines Placebo-Präparates. Alle Präparate waren zur Therapie oder Metaphylaxe in einer Hundepension, Hundeschule und Hundehandlung im Einsatz. Die Wirksamkeit wurde anhand der Unterschiede in den Morbiditätsraten und der Krankheitsdauer bewertet.

2. Schrifttum

2.1 Paramunitätsinducer in der Hundepraxis

2.1.1 Virale Inducer

Avipoxvirus

Auf der Grundlage eines für den Säugetierorganismus heterologen, attenuierten Avipoxvirus, das durch Gammastrahlen inaktiviert wurde, hat MAYR (1974) den Paramunitätsinducer Pind-Avi entwickelt. Er ist untoxisch und nicht pyrogen, aktiviert die Phagozytose, stimuliert die Lymphozyten, induziert in geringem Maße die Bildung bzw. Freisetzung von endogenem Interferon und hebt die von Klebsiellen-Endotoxin ausgelöste negative Phase zum Teil auf (MAYR, 1977). Ferner werden Natural Killercells aktiviert und die colony-stimulating-activity (CSA) erhöht (MAYR et al., 1986).

Beim Hund wurde Pind-Avi erstmals von BIBRACK (1975) und MAYR (1977) in Feldstudien zur Prophylaxe und in begrenztem Umfang auch zur Therapie des Infektiösen Welpensterbens erprobt.

Zur Prophylaxe erhielten die Welpen sofort nach der Geburt zweimal im Abstand von 2 Stunden parenteral je 1 ml Pind-Avi. Außerdem wurden die Mutterhündinnen in der letzten Trächtigkeitswoche ein bis zweimal parenteral paramunisiert. Im Rahmen dieser Studie mit historischer Vergleichsgruppe konnten durch die Paramunisierung in 32 besonders gefährdeten Zwingern bei 766 Welpen die Verluste in der ersten Lebenswoche von 86 % auf 13 % gesenkt werden. Beim direkten Vergleich von "Inducer-" und "Placebo-Tieren" in vier Würfen starben zwei Drittel der "Placebo-Welpen", während alle paramunisierten Welpen gesund blieben.

Mit einem geänderten Behandlungsschema konnten MAYR (1979) und MAYR-BIBRACK (1980 a, 1982 a, 1982 b) die Wirksamkeit der Paramunisierung im Einsatz gegen das Infektiöse Welpensterben noch

weiter verbessern. Dieses Schema gliedert sich in folgende drei Stufen:

1.) Einen Tag vor dem Deckakt wird weiblichen Zuchttieren 1 ml Inducer subkutan injiziert. Diese Behandlung ist nur für besonders gefährdete Zwinger notwendig.

2.) Trächtige Hündinnen bekommen in der letzten Woche ante partum zweimal 1 ml Inducer.

3.) Neugeborenen Welpen werden sofort nach der Geburt sowie 12 bis 24 h später mit je 0,5 ml Inducer intramuskulär bzw. subkutan behandelt.

Mit diesem Behandlungsschema konnte die Mortalitätsrate in der ersten Lebenswoche von 74,5 % bei 223 Welpen vor Einführung einer Prophylaxebehandlung auf 2,3 % bei insgesamt 576 behandelten Welpen gesenkt werden (MAYR, 1979). Ähnlich gute Erfolge beschrieb MAYR-BIBRACK (1980 a, 1982 a, 1982 b) mit diesem Behandlungsplan. Durch die Paramunisierung reduzierte sich die Mortalitätsrate beim Infektiösen Welpensterben von 71,3 % bei 860 unbehandelten Welpen auf 2,6 % bei 763 behandelten Welpen.

ARNDT (1982) paramunisierte Welpen mit dem gleichen Behandlungsplan. Dabei erniedrigte sich die Welpensterblichkeit in der ersten Lebenswoche bei 63 behandelten Welpen auf 14 % im Vergleich zu einer durchschnittlichen Mortalitätsrate von 75,6 % in den drei Jahren vor dem Inducereinsatz.

In einer Placebo-kontrollierten Feldstudie über den Pind-Avi-Einsatz beim Infektiösen Welpensterben mit 475 Hunden stellte BLUNDEN (1983) in der mit dem Paramunitätsinducer behandelten Gruppe eine Mortalitätsrate von 5 % und in der Placebo-Gruppe von 18 % fest.

In allen Veröffentlichungen wurde der Paramunitätsinducer als unschädlich und gut verträglich für Welpen beschrieben.



Gegen den sog. Zwingerhusten empfehlen MAYR (1978) und MAYR-BIBRACK (1979, 1982a) zur Prophylaxe für besondere Problemzwinger die Kombination von Pind-Avi mit einer funktionell-synergistischen Kombinationsvakzine.

Parapoxvirus ovis

Auf der Grundlage eines attenuierten, inaktivierten Parapoxvirus ovis (ORF) ist von MAYR et al. (1986) der Paramunitätsinducer Pind-Orf entwickelt worden. Neben der Interferonsynthese stimuliert Pind-Orf vor allem die zellulären Komponenten der paraspezifischen Abwehr (MAYR et al., 1986; MAYR, 1987; BÜTTNER et al., 1987).

Pind-Orf wurde beim Hund in der Behandlung der klinisch manifesten, generalisierten Demodikose getestet, und zwar wurde der Inducer über einen Zeitraum von 14 Tagen den Hunden täglich in einer Dosierung von 1 ml subkutan verabreicht. Dabei konnte mit dem Inducer bei Hunden die mitogene Stimulierbarkeit der Lymphozyten deutlich erhöht werden, aber nicht bis zu den Vergleichswerten gesunder Hunde (KRAISS, 1986).

KRAISS und MAYR-BIBRACK (1986) teilen für diesen Behandlungsplan eine Verkürzung der Krankheitsdauer und eine Senkung der Rückfallquote bei an Demodikose erkrankten Hunden mit.

Herpesvirus bovis Typ I

Ein attenuierter Virusstamm des Herpesvirus bovis Typ I ist Basis eines industriell hergestellten Interferon-Inducers (Bayferon^R), der auch beim Hund eingesetzt wurde.

Auf der Auswertung einer Kasuistik basieren die positiven Erfahrungen mit diesem Inducer bei der Prophylaxe und der Therapie der Parvovirose (ANDRESEN, 1981). Die Diagnose Parvovirose stützte sich dabei auf das klinische Bild und je einen positiven Virus-

nachweis vor und nach der Untersuchung. Die Hunde erhielten je 0,2 ml/kg KGW Stagloban^R intramuskulär und 0,5 ml Bayferon^R subkutan und peroral. Insgesamt wurden 47 erkrankte Hunde und 46 klinisch gesunde Hunde nach diesem Schema behandelt. Fünf der bereits kranken Hunde verendeten, wovon bereits zwei zum Zeitpunkt der Behandlung hochgradig exsikkotisch waren. Keines der prophylaktisch behandelten Tiere erkrankte mit Störung des Allgemeinbefindens. Nebenwirkungen der Behandlungen wurden nicht beschrieben.

2.1.2 Bakterielle Inducer

Staphylococcus aureus

Ein in in den U.S.A. kommerziell erhältliches Präparat (Isopyos^R) aus alpha- und beta-Toxoid von Staphylococcus (S.) aureus wurde von van-den-BOGAARD et al.(1984) zur Therapie der chronischen Pyodermie bei zehn Hunden eingesetzt. Neun Hunde konnten geheilt werden. Nach mehreren Monaten traten bei zwei Hunden Rezidive auf, die jedoch bei einem Hund nach einer erneuten Applikation wieder abheilten. Die intrakutane oder intramuskuläre Injektion des Präparates wurde von Hunden gut vertragen. Der Autor schreibt den positiven Effekt der Behandlung mehr einer Desensibilisierung als einer Immunisierung zu.

Corynebacterium parvum und Bacille Calmette Guerin (BCG)

In der Humanmedizin werden z.T. gute Erfolge bei der Behandlung von Tumorkranken mit BCG beschrieben. Der Hund scheint im Gegensatz dazu auf derartige Paramunisirungen weniger gut anzusprechen. In einer Placebo-kontrollierten, klinischen Vergleichsstudie konnten PARODI et al.(1983) keinen Einfluß auf die Überlebenszeit von 30 Hündinnen mit malignen Mammatumoren feststellen, denen zwei Wochen vor der Operation intratumoral Corynebacterium (C.) parvum (10^9 inaktivierte Keime) inokuliert wurde. Die klinische Verträglichkeit war jedoch gut.

In einer anderen experimentellen Studie wurden 25 Hündinnen mit Mammarkarzinomen mit einer Kombination aus BCG und C. parvum intratumoral zwei Wochen vor der Operation behandelt. Auch hier kam es zu keiner Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu ausschließlich operierten Hündinnen. Im exzidierten Gewebe traten nach Injektion der Bakteriensuspension schwere, lokale Entzündungsreaktionen und Ulcerationen auf (MATHERAT, 1981).

PARODI et al. (1983) applizierten BCG und C. parvum ebenfalls intratumoral vor der Operation und konnten keinen Einfluß auf die tumorfreie Überlebenszeit feststellen.

MACEWEN (1985) berichtet über eine klinische Vergleichsstudie, bei der 42 Hunde mit oralen Melanomen operiert und nach der Operation mit C. parvum behandelt wurden. Nur in der Gruppe der Hunde mit fortgeschrittenen Melanom-Tumoren konnte C. parvum die mittlere Überlebenszeit im Vergleich zu ausschließlich operierten Hunden geringfügig verlängern.

Die gesamte Zellwand des BCG- Stammes verwendeten HARRIS und WINTERS (1983) in einer Wirksamkeitsstudie an Hündinnen mit Mammarkarzinomen. Vier Wochen vor der Operation wurde den Tieren intratumoral der Zellwandextrakt appliziert (4 mg/ml). Diese Behandlung stimulierte bei den Hunden die Bildung von gamma-Interferon und spezifischen BCG- Zellwand- Antikörpern. An den später resezierten Tumoren ließen sich BCG-bedingte, starke Entzündungsreaktionen mit teilweiser oder ganzer Tumordestruktion feststellen. Mit der BCG-Zellwand-Behandlung konnte die tumorfreie Überlebenszeit verlängert werden.

Muramyl-dipeptid (MDP)

Auch Muramyl-dipeptid wird vor allem in der Humanmedizin im Rahmen einer Tumorthherapie mit wechselndem Erfolg eingesetzt. Bei Hunden, die an einer klinisch manifesten, generalisierten Demodikose erkrankt waren, konnte mit MDP die supprimierte Lymphozytenproliferation deutlich gesteigert werden, wenn auch nicht bis zu den Vergleichswerten gesunder Hunde. Die Applikation erfolgte zweimal, und zwar subkutan im Abstand von fünf Tagen in einer Dosierung von 1 mg/5kg KGW (KRAISS, 1986).

In einer anderen Studie wurde die Wirksamkeit der MDP-Behandlung mit etablierten Behandlungsmethoden an Hunden mit mehrfach vorbehandelter, klinisch manifester, generalisierter Demodikose verglichen (KRAISS und GOTHE, 1983). Eine Versuchsgruppe erhielt ausschließlich zwei MDP-Injektionen in einer Dosierung von 1 mg/5kg KGW subkutan im Abstand von einer Woche, eine zweite Gruppe wurde nur zweimal wöchentlich mit einem Akarazid gebadet, eine dritte und vierte Gruppe erhielt jeweils zwei MDP-Injektionen und zusätzlich Badebehandlungen mit unterschiedlicher Akarazidkonzentration. MDP war gut verträglich und genauso wirksam wie die konventionelle Therapie mit Akarazidbädern.

Methanol-extracted residue (MER)

MER ist ein Rückstand aus mit Phenol abgetöteten und mit Aceton gewaschenen Tuberkulosebakterien des Stammes BCG, der durch Extraktion mit Methanol bei 56°C gewonnen wird. MER weist vergleichbare paramunisierende Effekte auf wie Präparate aus intakten BCG-Keimen. Es werden die Makrophagen aktiviert und über die Freisetzung von Monokinen wird das T-Zell-System stimuliert.

Hunde, an denen wegen Osteosarkomen Amputationen vorgenommen werden mußten, konnten aber über eine MER-Behandlung nicht vor Metastasierung geschützt werden (MEYER et al., 1982).

Domon-L

Domon-L ist ein Bestandteil des basophilen Bacillus Achromobacter stenohalis (CHANG, 1985). Die Verabreichung von Domon-L führt vor allem zu einer Steigerung des Antikörperbildungsvermögens, aber auch zu einer Interferonbildung sowie einer starken anti-entzündlichen Reaktion. In einer experimentellen Studie erwies sich Domon-L als wirksam gegen die Hundestaupe (CHANG, 1985).

2.1.3 Serum-Faktoren

Beim Menschen sind gelegentliche Leukämie-Remissionen nach normalen Blut- oder Plasmatransfusionen beobachtet worden. Ein selektiver Abbau von malignen Lymphozyten nach Transfusionen von normalem Serum, Plasma oder Vollblut ist auch beim Hund festgestellt worden (KASSEL et al., 1977; MACEWEN et al., 1981).

Bei 16 Hunden mit einem Lymphosarkom konnte durch eine Behandlung mit frischem Vollblut oder frischen Plasma gesunder Spenderhunde bei vier Hunden eine vollständige, bei acht eine unvollständige Remission erreicht werden. Vier Hunde sprachen nicht auf die Behandlung an. Es wurden jeweils 20 ml Vollblut oder Plasma dreimal wöchentlich über zwei Wochen transfundiert.

2.1.4 Organpräparate

Die Zytoplasmatische Therapie geht ursprünglich auf die Niehanssche Frischzellimplantation zurück und ist von THEURER (1960) zu einer völlig eigenständigen Therapieform weiter entwickelt worden. Die dabei verwendeten makromolekularen Wirkstoffe werden durch ein besonderes Aufschlußverfahren aus lyophilisierten Organpulvern gewonnen. Durch wasserfreie Säuredampflyse im Vakuum bei Normaltemperatur lösen sich die Makromoleküle aus dem Zellgefüge heraus und spalten sich gleichzeitig in molekulare Untereinheiten. Dadurch werden die aus den Zellstrukturen herausgelösten Moleküle wasserlöslich und somit nach immunbiologischen und allergologischen Gesichtspunkten dosierbar (RÜSSE und KRAFT, 1976). Bei der Zytoplasmatischen Therapie wird das Risiko allergischer Reaktionen auf ein Minimum reduziert und unter Beibehaltung der Organspezifität die Artspezifität vermindert.

Zahlreiche klinische Berichte und experimentelle Studien belegen die klinische Wirksamkeit derartiger Präparate (KRAFT, 1972, 1980; SCHLOSSAREK, 1980, 1981; ARTMEIER und KÜHN, 1981; KNECHT, 1981; BUSCHMANN, 1985; AMBRONN, 1986). Als Wirkungsmechanismen werden hauptsächlich, neben den metabolischen Repaireffekten, die Aktivierung unspezifischer Abwehrmechanismen angesehen (MAYR, 1980, 1982, 1985). So konnte bisher nach Applikation von Organpräparaten an Mäuse eine Erhöhung der Phagozytoserate, eine Induktion der Interferonbildung, eine Aktivierung der spontanen, zellvermittelten Zytotoxizität und eine generelle Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegenüber unterschiedlichen Infektionen und Tumoren nachgewiesen werden (GILLISSEN, 1981).

Auswertbare klinische Erfahrungen liegen allerdings nur als Kasuistiken von DREIER (1980) vor. Er führte an Hündinnen mit

endogen bedingten Haarkleidveränderungen eine vergleichende Behandlungsstudie durch. Alle Hündinnen waren mehrfach mit konventionellen Methoden vorbehandelt und ovari hysterektomiert. Sie wurden in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt.

1.) Eine Gruppe erhielt nur die Gegensensibilisierung als Behandlung. Dabei wurde aus der mit 4 ml Patienten-Serum, 4 ml steriler, physiologischer Kochsalzlösung und 2 ml Revitorgan-Serum-aktivator^R angesetzten Stammlösung eine Verdünnungsreihe von 10^{-2} bis 10^{-12} hergestellt. Beginnend mit der höchsten Verdünnungsstufe und dann jeweils absteigend bekamen die Hunde jeden dritten Tag 0,4 bis 0,5 ml über vier bis sechs Wochen intrakutan verabreicht.

2.) Eine andere Gruppe erhielt eine kombinierte Behandlung aus Gegensensibilisierung und zytoplasmatischer Therapie. Eine Woche nach Beendigung der Gegensensibilisierung (siehe unter 1.)) wurde fünfmal Revitorgan^R-Dilution Nr. 5 in drei bis vier Tagesabständen appliziert.

In der 1. Gruppe (Gegensensibilisierung) wurden von 19 Hündinnen 13 (68,6%) geheilt. Nachdem bei den verbleibenden sechs Tieren erneut eine Gegensensibilisierung durchgeführt worden war, konnten bei weiteren drei Hündinnen (15,7%) die Haarkleidveränderungen normalisiert und bei zwei Tieren (10,5%) gebessert werden. Ein Hund (5,2%) sprach auch weiterhin nicht auf die Behandlung an. Nach kombinierter Therapie (2. Gruppe) trat bei acht (66,6%) von 12 Tieren eine Heilung und bei drei Hündinnen (25%) eine Besserung ein. Bei einer Hündin (8,4%) veränderte sich das Haarkleid nicht.

Beide Behandlungsmethoden waren gut verträglich.

2.1.5 Phytopharmaka

Pflanzenextrakte können antigen- und erregerunspezifische Abwehrmechanismen aktivieren. In vielen Fällen soll jedoch eine Wirksamkeit von Phytopräparaten auf artfremde Verunreinigungen zurückgehen. MAYR (1986) schreibt die Wirksamkeit einiger Arnika-Präparate bestimmten Klebsiellen zu, die die Pflanzen regelmäßig besiedeln.

Sehr viele Präparate aus Pflanzenauszügen sind auch bei Hund oder Katze eingesetzt worden. Für die Behandlung beim Hund werden ein Kombinationspräparat aus Vincetoxicum und Sulfur (Engystol^R), oder Auszüge aus Echinacea ang. oder ein Kombinationspräparat, das sich aus Echinacea ang., Bufo und Extrakten aus geröstetem Kaffee zusammensetzt (Viruvetsan^R) besonders genannt (GREIFF, 1975; WALTHER, 1975, 1976; WOLTER, 1975; HAMALCIK, 1985, 1986 a; BURGARD, 1987). Alle diese Präparate steigern die körpereigene Abwehr.

Kontrollierte Wirksamkeitsprüfungen beim Hund liegen bisher noch nicht vor.

2.1.6 Chemische Inducer

Levamisol

Levamisol ist das am häufigsten experimentell untersuchte, synthetische Immunstimulans. Es stellt weniger ein immunstimulierendes als ein immunnormalisierendes Agens dar, weil es nur wirkt, wenn die zellulären Abwehrmechanismen erniedrigt sind. Am intakten Abwehrsystem werden geringe Effekte beobachtet. Die Wirkung hängt ferner stark von genetischen Faktoren des Rezipienten ab. Levamisol stimuliert vorrangig das T-Zell-System (EICHENBERG und SCHMUTZLER, 1983).

In einer Placebo-kontrollierten Studie an insgesamt 144 Hündinnen mit malignen Mammatumoren konnte postoperativ verabreichtes Levamisol weder die mittlere, tumorfreie Überlebenszeit noch die Überlebenszeit insgesamt positiv beeinflussen (MACEWEN et al., 1985 b).

Bei 98 Hunden mit Lymphosarkomen nahm Levamisol als Zusatztherapie zur Chemotherapie keinen Einfluß auf die Remissionszeit oder Überlebenszeit im Vergleich zur Placebogruppe (MACEWEN et al., 1985 a).

Lediglich die postoperative Verabreichung von Levamisol an experimentell thorakotomierten Hunden konnte eine Immunsuppression nach der Operation, und zwar im Bereich der Lymphozyten, verhindern (NAKANISHI, 1986).

Bei fünf experimentell mit *Babesia gibsoni* infizierten Hunden bewirkte eine Levamisol-Behandlung eine Genesung nach vorübergehender, schwerer Anämie. In der Kontrollgruppe starben zwei der fünf infizierten Hunde an den Folgen der Anämie. Es traten keine Nebenwirkungen auf (TAKAHASHI et al., 1981).

2.2 Paramunitätsinducer in der Katzenpraxis

2.2.1 Virale Inducer

Avipoxvirus

Eine Placebo-kontrollierte, klinische Studie mit Pind-Avi bei Katzen führten MAYR-BIBRACK et al. (1984) in einer SPF-Katzenzucht mit respiratorischen Problemen an neugeborenen Katzen durch. Die Pind-Avi-Verabreichung hatte das Ziel, Aufzuchtkrankheiten zu verhindern. 58 Tiere erhielten direkt nach der Geburt (innerhalb 24 Stunden) je 0,5 ml Pind-Avi subkutan, am fünften Lebenstag ebenfalls je 0,5 ml und am 57. Lebenstag (gleichzeitig mit der Panleukopenie-Schutzimpfung) je 1,0 ml injiziert. Katzen aus einer Placebogruppe dienten als Kontrollen.

In der behandelten Gruppe konnte die Mortalität im Beobachtungszeitraum (zwischen vier und sechs Monaten) von 19,7 % (Placebo-Gruppe) auf 3,4 % gesenkt werden. Der Anteil von an Leukose gestorbenen Katzen verminderte sich von 12 % (ohne Paramunisierung) auf 4 % (mit Paramunisierung). Die Autoren berichteten weiterhin über den therapeutischen Einsatz dieses Paramunitätsinducers in Praxisversuchen. Dabei wurden zwei Würfe und weiterhin eine Katzensgruppe aus sechs gemeinsam gehaltenen Jungkatzen, die alle akut an Katzenschnupfen erkrankt waren, in drei Behandlungsgruppen aufgeteilt. Die mit einer antibiotischen Versorgung kombinierten Paramunisierung erwies sich einer alleinigen Antibiotika-Therapie und der kombinierten Antibiotika/Cortison-Gabe als überlegen. Pind-Avi war in allen Versuchen unschädlich und gut verträglich.

2.2.2 Bakterielle Inducer

Staphylococcus aureus

Die Paramunisierung mit dem inaktivierten Staphylococcus (S.) aureus Stamm Cowan I und S.-Protein A haben in ersten Versuchen gute Erfahrungen bei einigen, an FeLV-assoziierten Krankheiten leidenden Katzen gebracht. Die besten Ergebnisse wurden dann erzielt, wenn Katzen noch im klinischen Vorstadium waren, z.B. Knochenmarksdysplasie mit Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie (WEISS, 1988). Als Wirkungsmechanismen werden verschiedene Faktoren diskutiert, zum Beispiel: Staphylococcus-Protein A bindet bestimmte IgG-Unterklassen und bildet mit ihnen feste Komplexe, die das Komplement-System aktivieren, oder das Protein A stimuliert cytotoxische T-Lymphozyten und gamma-Interferon mit nachfolgender Aktivierung der Natural-Killer-Zellen und gesteigerter Antikörper-abhängiger zellvermittelter Zytotoxizität. Die extrakorporale Plasmafiltrierung von Patientenblut über immunadsorbierende, mit Protein A beschichtete Säulen soll eine tumorizide Wirkung besitzen. Dabei vermutet man als Wirkungsmechanismus eine Aktivierung von Plasma-Faktoren (vor allem von Komplement) und die Freisetzung von bakteriellen Substanzen ins Plasma (BOWLES et al., 1984; GORDON et al., 1984).

Die kombinierte Chemotherapie und Paramunisierung ist bei der Behandlung des feline Lymphoms der alleinigen Chemotherapie überlegen. WEISS (1988) hält jedoch weitere Studien für erforderlich, bevor die Anwendung von S.-Protein A für die Praxis empfohlen werden kann.

Bacille Calmette Guerin (BCG)

Beim feline Lymphom ist der Einsatz von BCG nicht hilfreich. Vor allem die toxischen Nebenwirkungen sind nach wie vor zu schwerwiegend (FORD, 1986; WEISS, 1988).

De NORONHA (1982) führte eine Studie an experimentell mit Felinem Sarkoma Virus (FeSV) infizierten Katzen durch. Neben einer Placebo-Gruppe wurden drei Behandlungsgruppen gebildet. Gruppe A bekam gleichzeitig ein BCG-Zellwand-Präparat und FeSV injiziert, der Gruppe B wurde das Zellwand-Präparat eine Woche nach der FeSV-Injektion verabreicht und Gruppe C erhielt das Zellwand-Präparat zusammen mit einer Mischung aus lebenden, autochtonen Tumorzellen 35 Tage nach der FeSV-Applikation. Das BCG-Zellwand-Präparat beeinflusste in keinem Behandlungsmodus die Tumorausbildung, die Tumorfrequenz oder die Überlebenszeit.

GUIRLINGER (1983) injizierte im Rahmen einer experimentellen Studie die FeLV-positiven Katzen 0,1 ml einer BCG-Vakzine intradermal. BCG wirkte sich weder auf die Krankheitshäufigkeit, noch auf die Virämie aus. Lediglich im Lymphozyten-Transformationstest führte BCG zu einer Steigerung der Blastogenese.

Mixed Bacterial Vaccine

Die gemischte, bakterielle Vakzine (MBV) enthält Streptococcus pyogenes und Serratia spp.-Keimsuspensionen. Sie setzt sich im einzelnen aus Bakterienzellwänden, Peptidoglykanen, Endotoxinen und Exotoxinen zusammen. Ihre paraspezifische Wirksamkeit richtet sich auch gegen Tumoren (MACEWEN, 1976).

Im Rahmen einer klinischen Vergleichsstudie wurden 33 zumeist mit Corticosteroiden erfolglos vorbehandelte Katzen, die an dem Komplex des Eosinophilen Granuloms litten, mit MBV behandelt. Die Katzen bekamen über 12 Wochen hinweg mit steigenden Dosen intramuskuläre Injektionen (nur ausnahmsweise direkt in die veränderten Gewebeabschnitte). Ab der 12. Behandlungswoche bekamen Tiere mit unvollständigem Behandlungserfolg (Rückbildung der Hautläsionen um wenigstens 50 %) zusätzlich 0,5 mg/kg KGW Triamcinolon verab-

reicht. Bei Katzen, die bis dahin keine Veränderungen gezeigt haben, wurde die Behandlung abgebrochen. Bei 48 % der Katzen kam es zur vollständigen Heilung, 39 % zeigten eine Verbesserung der klinischen Befunde um mehr als die Hälfte und 13 % sprachen nicht auf die Behandlung an. 25 Katzen entwickelten nach der MBV-Applikation für ein bis drei Stunden Fieber, vier Katzen erbrachen nach der Behandlung. Sieben der 16 vollständig geheilten Katzen erlitten innerhalb eines halben Jahres nach Abschluß der Therapie einen Rückfall, fünf wurden mit MBV nachbehandelt und geheilt. Die Ergebnisse beweisen nach Meinung der Autoren, daß der Komplex des felines Eosinophilen Granuloms auf eine Paramunisierung anspricht (MACEWEN und HESS, 1987).

2.2.3 Chemische Inducer

Levamisol

MACEWEN und HESS (1987) testeten Levamisol als zusätzliche Therapiemöglichkeit beim Komplex des feline Eosinophilen Granuloms, nachdem klassische Behandlungsmethoden erfolglos geblieben sind. In einer klinischen Vergleichsstudie erhielten 17 Katzen je 5 mg/kg KGW Levamisol-HCl dreimal wöchentlich oral. Bei Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen wurde die Dosis um die Hälfte reduziert. Die Behandlung dauerte bis zum Abklingen der Symptome oder wurde nach 16 Wochen abgebrochen. Aufgrund schwerer Nebenwirkungen mußte die Behandlung nur bei einer Katze abgebrochen werden. Von den 17 restlichen Katzen kam es bei zehn zur vollständigen Heilung und bei vier trat eine wesentliche Besserung (mehr als 50 % der veränderten Hautpartien geheilt) ein. Die Behandlungserfolge stellten sich nach 12 bis 16 Wochen ein. Nur drei Tiere sprachen nicht auf die Behandlung an. Innerhalb eines halben Jahres kam es bei fünf Katzen zu einem Rückfall (MACEWEN und HESS, 1987).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Paramunitätsinducer

Der Paramunitätsinducer PI-126 wurde von den Behringwerken in Marburg hergestellt. Er enthält zwei Wirkungskomponenten, nämlich

- a) Bordetella bronchiseptica- Lysat (alkalisches Hydrolysat) und
- b) formalininaktiviertes, aviäres Reovirus.

Als Konservierungsmittel diente Merthiolat (WIEDA, 1988).

Als Vergleichspräparat wurde der Paramunitätsinducer Pind-Avi mituntersucht. Bei Pind-Avi handelt es sich um ein im Institut hergestelltes Präparat aus attenuierten Hühnerpockenviren (Stamm HP1-438). Vor der Inaktivierung durch Gammabestrahlung mit 1400 krad enthielt die verwendete, grobgereinigte Viruscharge "187 t" mindestens $10^{7,5}$ KID₅₀ /ml. Succinylierte Gelatine in einer Endkonzentration von 2,5 % wurde als Stabilisator zugegeben. Nachdem der pH-Wert des Präparates auf 7.4 bis 7.6 eingestellt worden war, erfolgte die Lyophilisierung. Der im VSV-Test ermittelte Wirkungsindex (MAYR et al., 1986) der verwendeten Charge betrug 54, bei einer Inducerverdünnung von 1:8. Dies entspricht 80 Wirkungseinheiten pro ml.

Als Placebo verwendeten wir das Virusvermehrungsmedium, das auch zur Herstellung der Prüfsubstanz-Chargen benützt wurde. Durch Farbstoffzugabe wurde die Farbe dem Verum angenähert. Die Konfektionierung war identisch mit der der Prüfsubstanz, lediglich die aufgedruckte Chargen-Nummer ermöglichte eine Zuordnung zum Placebo.

3.1.2 Chromium 51-Freisetzungstest

Mit diesem Test wurde die spezifische Lysis radioaktiv markierter Effektorzellen durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen), die aus der Milz der mit Inducer vorbehandelten Mäuse gewonnen werden, gemessen. Durchführung und Auswertung entsprachen der von MAYR et al. (1986) beschriebenen Methode.

3.1.3 Versuchsbestände

Die Feldversuche wurden in drei sehr großen, hygienisch einwandfreien Hundehaltungen durchgeführt. Bei den neueingestellten Hunden traten in den Betrieben unabhängig von der Jahreszeit immer wieder nachhaltige Zwingerhusten-Erkrankungen auf.

Betrieb A bestand aus einer Hauptzwingeranlage und einer separaten Quarantäneabteilung. Pro Monat wurden etwa 40 Hunde verschiedenster Rassen aus dem Ausland importiert und verblieben dann 14 Tage in der Quarantäneabteilung. Bei der Ankunft waren die Hunde in der Regel sechs bis zehn Wochen alt. Meistens wurden sechs bis zehn Welpen in einer sauberen, beheizbaren Bucht untergebracht, die durch eine Mauer von der Nachbarbucht getrennt war. In der Hauptanlage waren jeweils maximal 30 Hunde in einem ausreichend großen Zwinger zusammen untergebracht und verblieben dort zwischen drei und sechs Wochen bis zum Weiterverkauf. Die Betreuung der Hunde erwies sich als gut, das Management ausreichend.

Betrieb B war eine Hundeschule, in die einzelne, erwachsene Hunde aus verschiedensten Standorten zu Lehrgängen verlegt wurden, und in der neu angekaufte Junghunde aus der gesamten Bundesrepublik und dem benachbarten Ausland gesammelt und ausgebildet wurden. Eine örtlich getrennte und logistisch autarke Quarantänestation

hatte eigenes Pflegepersonal. Diese Station wies acht getrennte Gebäude mit jeweils acht Einzelzwingern auf. Die Hunde eines Gebäudes hatten Zugang zu einem großen, gemeinsamen Auslauf, der wiederum von den benachbarten Ausläufen örtlich getrennt war. Die Hauptanlage bestand aus 14 getrennten Zwingerkomplexen mit entweder zehn oder 20 Einzelzwingern. In der Regel wurden zwei Zwingerkomplexe von einem Betreuungsteam versorgt. Durch den Schulungsablauf in der Hauptanlage bestanden innerhalb eines Zwingerkomplexes und teilweise zwischen den Zwingerreihen rege Direktkontakte zwischen den Hunden. In der Hauptanlage waren zwischen 60 und 130 Hunde untergebracht, in der Quarantäneabteilung zwischen 20 und 64 Hunde. Es handelte sich meist um Deutsche Schäferhunde, belgische Malinois oder andere Hunderassen vergleichbarer Größe. Etwa im dreiwöchigen Abstand wurden für neue Lehrgänge circa 20 bis 30 Hunde in die Hauptanlage gebracht. In die Quarantäne kamen wöchentlich circa sechs neu angekaufte Hunde. Betreuung und Management erwiesen sich als sehr gut.

Betrieb C ist eine Hundepension mit mehreren Stallgebäuden, in denen die Hunde einzeln oder zu zweit in getrennten Abteilen untergebracht waren. In stark belegten Zeiten nimmt die Pension bis zu 120 Hunde auf. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer eines Hundes beträgt circa drei Wochen. In den Metaphylaxe-Versuch wurden ausschließlich Hunde einbezogen, die zum ersten Mal in die Pension verbracht worden waren. Eigene oder ständig wiederkehrende Pensionshunde wurden nicht in den Versuch aufgenommen. Management und Betreuung erwiesen sich als sehr gut.

3.1.4 Durchführung der Versuche

3.1.4.1 Versuchsplan

Die Feldversuche führten wir von Juli 1987 bis September 1988 durch. Im Versuch A wurde die therapeutische und im Versuch B die metaphylaktische Wirksamkeit geprüft.

Therapeutische Paramunisierung:

Zum therapeutischen Einsatz gelangte PI 126 ausschließlich beim sog. Zwingerhusten. Dabei wurde zwischen einer Erkrankung mit und ohne Störung des Allgemeinbefindens unterschieden. Die klinische Diagnose Zwingerhusten wurde beim Vorliegen eines trockenen Reizhustens mit deutlicher Ausbreitungstendenz gestellt. In der Anfangsphase konnten die Hunde kaum Sputum abhusten. Der Husten war durch Druck auf den Kehlkopf leicht auszulösen. Die Hunde begannen häufig bei Aufregung oder Freude spontan heftig zu husten. Zumindest anfangs konnten keine Zeichen einer produktiven Entzündung der Bronchien oder gar der Lunge selbst auskultiert werden. Später trat meist eine katarrhalische Rhinitis und/oder Konjunktivitis hinzu. Eine deutliche Ausbreitungstendenz wurde dann angenommen, wenn Nachbartiere innerhalb von ein bis zwei Tagen mit denselben Symptomen erkrankten. Eine Störung des Allgemeinbefindens ging mit Apathie, Inappetenz oder Fieber einher.

Metaphylaktische Paramunisierung:

Metaphylaktisch wurde PI-126 in der Tierpension eingesetzt, in der regelmäßig Zwingerhusten-Erkrankungen mit geringer Ausbreitungstendenz auftraten.

Behandlungsschema:

Zwingerhusten-Erkrankungen ohne Störung des Allgemeinbefindens behandelten wir ausschließlich mit PI-126. Anfangs wurde 1 ml pro Tag und Tier über mindestens fünf Tage subkutan verabreicht.

Später (ab Juni 1988) erhielten kranke Hunde 1 ml nur am ersten, dritten und fünften Tag subkutan appliziert.

Pind-Avi injizierten wir täglich über fünf Tage subkutan in einer Dosierung von 1 ml.

Hunde mit gestörtem Allgemeinbefinden erhielten zusätzlich Ex-spectorantia und Antibiotika.

Bei der metaphylaktischen Anwendung wurde folgendes Applikations-schema gewählt. In der 1. Woche erhielten die Hunde binnen 24 Stunden nach Ankunft und am 3. Tag je eine Injektion a 1 ml PI-126 bzw. Placebo. In der 2. Woche wurde je 1 ml am 10. und 12. Tag subkutan verabreicht.

3.1.4.2 Auswertung

Erkrankte Hunde untersuchte und therapierte der Haustierarzt. Metaphylaktisch zu behandelnde Hunde kontrollierten die Betriebs-leiter und deren Personal mehrfach täglich. Folgende Daten waren in Erhebungsbögen (siehe Anhang) einzutragen:

- Name, Rasse bzw. interne Kenn-Nr.,
- angewandte Medikation,
- Beginn und Dauer einer eventuellen Erkrankung,
- Krankheitssymptome,
- Unverträglichkeitserscheinungen,
- z.T. Temperaturerhöhungen in den ersten beiden Tagen nach Erstapplikation.

Die Beurteilung der Versuchsergebnisse erfolgte über den klinisch faßbaren Gesundheitszustand der Hunde. Als an Zwingerhusten erkrankt und damit behandlungswürdig wurden im Versuch A Hunde eingestuft, die die folgenden Symptome aufwiesen: Kontagiöser, trockener Husten mit Konjunktivitis oder katarrhalischem Nasenaus-

fluß. Zusätzlich trat gelegentlich Apathie, Inappetenz oder Temperaturerhöhung auf.

In unregelmäßigen Abständen wurden die Betriebe zusätzlich aufgesucht und die Daten durch persönliche Befragung ergänzt.

Als vergleichbare Ergebnisse wurden im Versuch A (therapeutische Paramunisierung) die Krankheitsdauer bzw. im Versuch B (metaphylaktische Paramunisierung) Morbiditätsrate und -dauer herangezogen, statistisch erfaßt und ihre Signifikanz ermittelt. Die statistische Berechnung erfolgte nach dem T-Test.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Chargenprüfung bei der Maus

Die Fähigkeit der Testsubstanzen zur Stimulierung der spontanen zellvermittelten Cytotoxizität wurde mit dem Cytotoxizitätstest untersucht. Als Bewertungsgrundlage galt die spezifische Auflösung (Lysis) von Zielzellen durch Effektorzellen (Milzzellen) von Mäusen, die mit den Testsubstanzen in vivo vorbehandelt wurden. Einen Überblick über die Ergebnisse des Cytotoxizitätstests mit PI-126, Pind-Avi, Pind-Orf und dem Placebo-Präparat vermittelt Tabelle 1 .

Die spezifische Lysirate von YAC-Zellen (Zielzellen) durch Milzzellen (Effektorzellen) von Mäusen, die mit dem Placebo-Präparat vorbehandelt wurden, betrug in allen Verdünnungen und in den verschiedenen Effektor-Zielzellen-Verhältnissen weniger als 1 % . Die Lysiraten der Positiv-Kontrolle (Pind-Orf) lagen zwischen 23,17 % (Effektor-Zielzellen-Verhältnis 100:1) und 6,03 % (Effektor-Zielzellen-Verhältnis 12,5:1) . Ein vergleichbares Ergebnis brachte die Vorbehandlung der Mäuse mit dem 1:100 verdünnten Paramunitäts-inducer PI-126. Die Lysiraten waren bei allen Effektor-Zielzellen-Verhältnissen etwa gleich hoch wie bei Pind-Orf. Etwa um die Hälfte niedrigere Lysiraten wurden bei einer Vorbehandlung der Mäuse mit dem unverdünnten oder 1:8 verdünnten Inducer PI-126 errechnet. Das Vergleichspräparat Pind-Avi wurde nur unverdünnt und bei einem Effektor-Zielzellen-Verhältnis von 100:1 getestet. Das Ergebnis entsprach in etwa der Positiv-Kontrolle (Pind-Orf) und dem Inducer PI-126.

Tabelle: 01
 Prozentzahlen der spezifischen Lysis von YAC-1 Zielzellen nach
 Stimulation von peritonealen Effektorzellen der Maus mit den
 Paramunitätsinducern PI 126, Pind-Avi und Pind-Orf sowie einem
 Placebo-Präparat.

Testsubstanzen	Dosis ¹⁾	spezifische Lysis in % bei Effektor- Zielzell-Verhältnis von				
		100:1	50:1	25:1	12,5:1	
PI 126	unverdünnt 1:8 1:100	12,56 12,62 20,21	9,83 8,62 14,87	5,42 3,73 8,17	1,22 0 6,46	
Pind-Avi	unverdünnt	17,0	4,0	3,0	n.d.	
Placebo (Negativ-Kontrolle)	unverdünnt 1:8 1:100	0,75 0 0	0 n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.	
Pind-Orf (Positiv-Kontrolle)	unverdünnt	23,17	15,88	13,04	6,03	

1) intraperitoneale Applikation von 0,2 ml der Testsubstanzen 24 Stunden vor
 der Milz Zellpräparation

3.2.2 Klinische Prüfung beim Hund

3.2.2.1 Wirksamkeit im Therapieversuch

Einzelbetriebe

Im Betrieb A traten unabhängig von der Jahreszeit regelmäßig Zwingerhusten-Erkrankungen bei neueingestellten Hunden auf. Erkrankte Hunde wurden einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen entweder mit Pind-Avi oder mit PI-126 behandelt. In einer kleineren dritten Versuchsgruppe haben wir die Paramunisierung mit PI-126 einmal täglich am ersten, dritten und fünften Erkrankungs-tag vorgenommen. In Tabelle 2 ist die mittlere Krankheitsdauer der unterschiedlich behandelten Hunde zusammengestellt.

Die mittlere Krankheitsdauer betrug bei den Hunden in Betrieb A nach fünfmaliger Behandlung mit PI-126 9 Tage und nach fünfmaliger Behandlung mit Pind-Avi 10,4 Tage. Auf 10,1 Tage belief sich die Krankheitsdauer in der dreimal mit PI-126 behandelten Gruppe.

In Betrieb B erkrankten die neueingestellten Hunde regelmäßig an Zwingerhusten. Im Rahmen der klinischen Prüfung wurden drei verschiedene Präparate zur Behandlung eingesetzt. Eine Gruppe von Hunden erhielt den Kombinationsinducer PI-126, eine zweite Gruppe Pind-Avi und eine dritte Gruppe das Placebo. Die Applikation erfolgte subkutan und zwar einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosierung von 1 ml. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich wird, verkürzt die fünfmalige Paramunisierung die mittlere Krankheitsdauer bei den erkrankten Hunden nur unwesentlich. Die mittlere Krankheitsdauer betrug bei den mit Pi-126 behandelten Hunden 4,1 Tage und bei den mit Pind-Avi behandelten Hunden 4,0 Tage. Zum Vergleich, die mit dem Placebo-Präparat therapierten Hunde hatten eine nur unwesentlich höhere, mittlere Krankheitsdauer von 4,6 Tage.

Bezüglich der Schwere der Erkrankung traten keine Unterschiede auf.

In Abbildung 1 wurde die Krankheitsdauer der mit PI-126 oder Pind-Avi behandelten Tiere einzeln aufgeschlüsselt. Aus der graphischen Darstellung wird ersichtlich, daß der Zwingerhusten bei den mit PI-126 behandelten Tieren im ungünstigsten Fall 13 und bei den mit Pind-Avi behandelten Tieren 15 Tage dauerte. In der Heilungstendenz war aber grundsätzlich kein Unterschied zwischen den mit PI-126 und Pind-Avi behandelten Hunden auszumachen.

Tabelle: 02 Dauer der Zwingerhusten-Erkrankung bei Hunden in einem Händ-
 lerstall (Betrieb A) bei therapeutischer Behandlung mit den
 Paramunitätsinducern PI-126 oder Pind-Avi.

Inducer	Therapieprogramm	n	mittlere Krankheits- dauer in Tagen	Signifikanz
PI-126	einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (1 ml subkutan)	45	9	$P > 0,05^{2)}$
	einmal täglich am ersten, dritten und fünften Tag (1 ml subkutan)	10	10,1	
Pind-Avi	einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (1 ml subkutan)	48	10,4	$P > 0,05^{3)}$

- 1) Beobachtungszeitraum: Gesamte Aufenthaltsdauer, mindestens jedoch drei Wochen
- 2) bezogen auf die zwei verschiedene Behandlungsschemata mit PI-126
- 3) bezogen auf die gesamte PI-126-Gruppe und Pind-Avi-Gruppe

Tabelle: 03

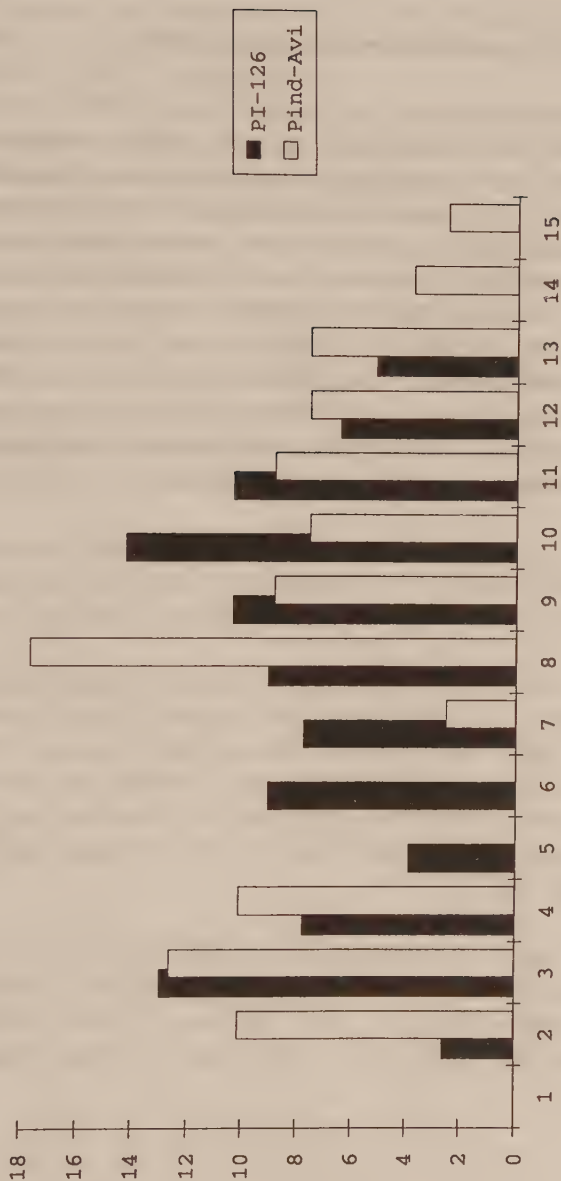
Dauer der Zwingerhusten-Erkrankung bei Hunden in einer Hundeschule (Betriebe B) bei therapeutischer Behandlung mit den Paramunitätsinducern PI-126 und Pind-Avi sowie einem Placebo-Präparat.

Inducer	Therapieprogramm	n	Mittlere Krankheitsdauer in Tagen
PI-126	einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (1 ml subkutan)	22	4,1
Pind-Avi		16	4,0
Placebo		34	4,6

1) Beobachtungszeitraum: Gesamte Aufenthaltsdauer, mindestens jedoch drei Wochen

Abbildung: 1 Überblick über die Dauer der Zwingerhusten-Erkrankung bei Hunden, die mit den Paramunitätsinducern PI-126 und Pind-Avi therapeutisch behandelt wurden.
(Applikation: Einmal täglich 1 ml an fünf aufeinanderfolgenden Tagen)

Anzahl der
Hunde in %



Heilung nach Tagen

3.2.2.2 Wirksamkeit im Metaphylaxeversuch

In den Metaphylaxeversuch wurden Hunde einer Hundepension einbezogen, die zum ersten Mal in die Pension gebracht wurden. Unabhängig von der Jahreszeit traten bei den neuankommenden Hunden regelmäßig Zwingerhusten-Erkrankungen auf, die aber eine geringe Ausbreitungstendenz zeigten. Im Rahmen des klinischen Versuchs wurden alle neuankommenden Hunde entweder mit dem Inducer PI-126 oder dem Placebo-Präparat behandelt. In der 1. und in der 2. Woche nach Ankunft der Hunde wurden je zwei Applikationen (Dosis 1 ml) subkutan verabreicht, und zwar in der 1. Woche binnen 24 Stunden nach Ankunft und nach 72 Stunden. In der 2. Woche wurde PI-126 am zehnten und 12. Kalendertag nach Ankunft verabreicht. Zusätzliche Medikationen kamen nicht zur Anwendung.

"Placebo- und Inducer-Tiere" waren annähernd gleich lang im Zwinger untergebracht. In Abbildung 2 ist im Einzelnen die Aufenthaltsdauer der Hunde in der Tierpension graphisch dargestellt.

Bei den mit Placebo behandelten Kontrolltieren traten zwischen dem ersten und 15. Tag nach der Ankunft Zwingerhusten-Erkrankungen auf. Wie Abbildung 3 zeigt, kam es bei den mit PI-126 behandelten Tieren zu einer Verschiebung des Krankheitsgeschehens. Paramunisierte Tiere erkrankten erst ab der zweiten Woche nach der Ankunft. Dafür traten aber noch bis zu 33 Tage nach der Ankunft Erkrankungen auf.

In Bezug auf die Morbiditätsrate war nur ein geringer, statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen der Inducer- und Placebo-Gruppe festzustellen. Von 95 mit PI-126 behandelten Hunden erkrankten 22 und von 75 mit Placebo behandelten Hunden 21 an

Zwingerhusten während des Aufenthalts in der Hundepension (Vgl. Tabelle 4). Dies entspricht einer Morbiditätsrate von 23,1 % (Inducer-Tiere) bzw. 28 % (Placebo-Tiere).

Auf die Krankheitsdauer hatte jedoch die Paramunisierung mit PI-126 einen positiven Einfluß. Mit durchschnittlich 3,4 Krankheitstagen waren paramunisierte Tiere deutlich kürzer krank als die mit Placebo behandelten Hunde, die durchschnittlich 5,2 Tage Symptome des Zwingerhustens zeigten. Mit einem $p < 0,05$ ist dieser Unterschied statistisch abgesichert (siehe auch Tabelle 5).

In Abbildung 4 ist die Krankheitsdauer aufgeschlüsselt nach Einzeltieren nochmals graphisch dargestellt. Die Graphik verdeutlicht die bei der Mehrzahl der paramunisierten Hunde beobachtete kürzere Krankheitsdauer im Vergleich zu den "Placebo-Hunden".

Tabelle: 04 Morbiditätsrate bei Pensionshunden nach metaphylaktischem Einsatz des Paramunitätsinducers PI-126 oder eines Placebo-Präparates.

Inducer ¹⁾	n	Morbiditätsrate ²⁾ absolut %	T-Test
PI-126	95	22 23,1	P > 0,05
Placebo	75	21 28,0	

- 1) Subkutane Applikation: In der ersten Woche zweimal je 1 ml und in der zweiten Woche erneut zweimal je 1 ml der jeweiligen Präparate.
- 2) Beobachtungszeitraum: Gesamte Aufenthaltsdauer in der Tierpension.

Tabelle: 05 Krankheitsdauer bei Pensionshunden nach metaphylaktischem Einsatz des Paramunitätsinducers PI-126 oder eines Placebo-Präparates.

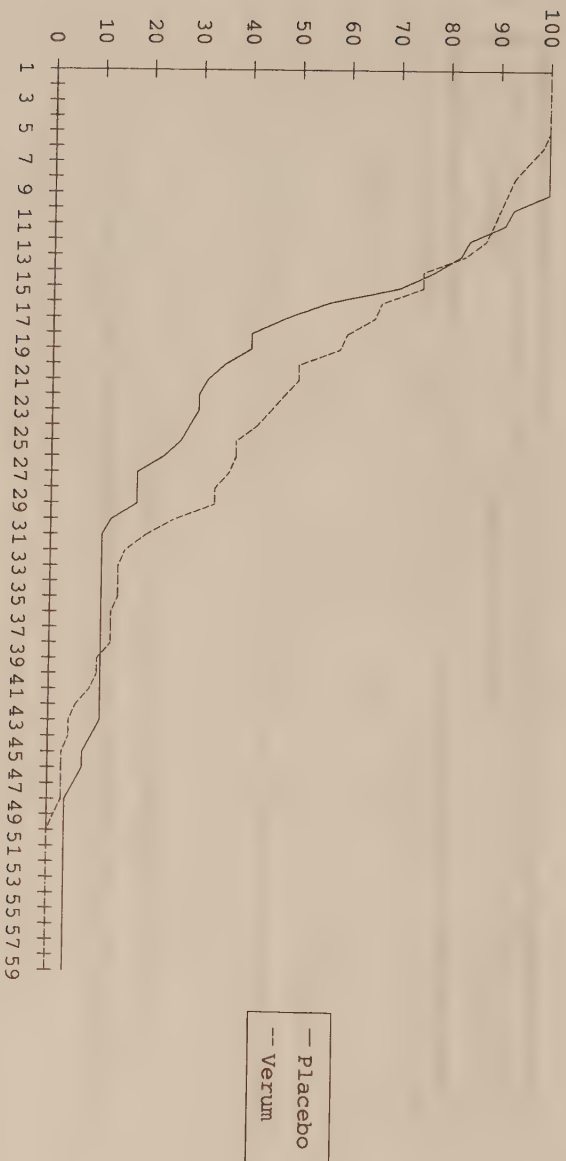
Inducer ¹⁾	n	Krankheitsdauer ²⁾	T-Test
PI-126	22	3,4	P < 0,05
Placebo	21	5,2	

1) Gibt die vorangegangene Metaphylaxe-Behandlung an.

2) Beobachtungszeitraum: Gesamte Anwesenheitsdauer in der Tierpension.

Abbildung: 2 Aufenthaltssdauer der Versuchshunde beim Metaphylaxever such mit PI-126 und einem Placebo-Präparat in einer Hundepension (Betrieb C).

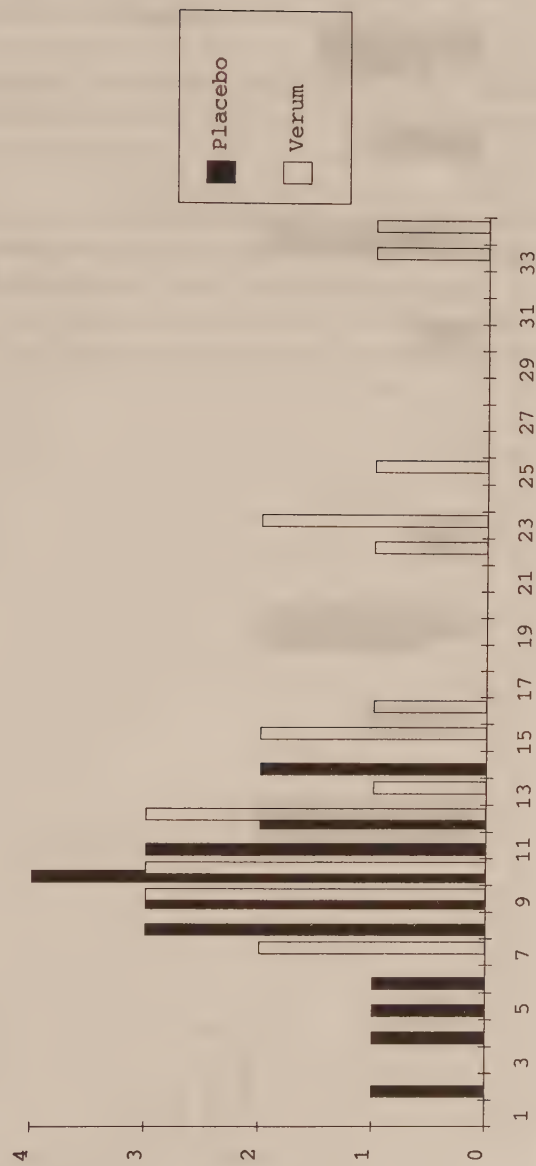
Anzahl der Hunde in %



Tage nach Einstellung

Abbildung: 3 Beginn der Zwingerhusten-Erkrankung bei Hunden, die mit PI-126 oder einem Placebo-Präparat metaphylaktisch vorbehandelt wurden.

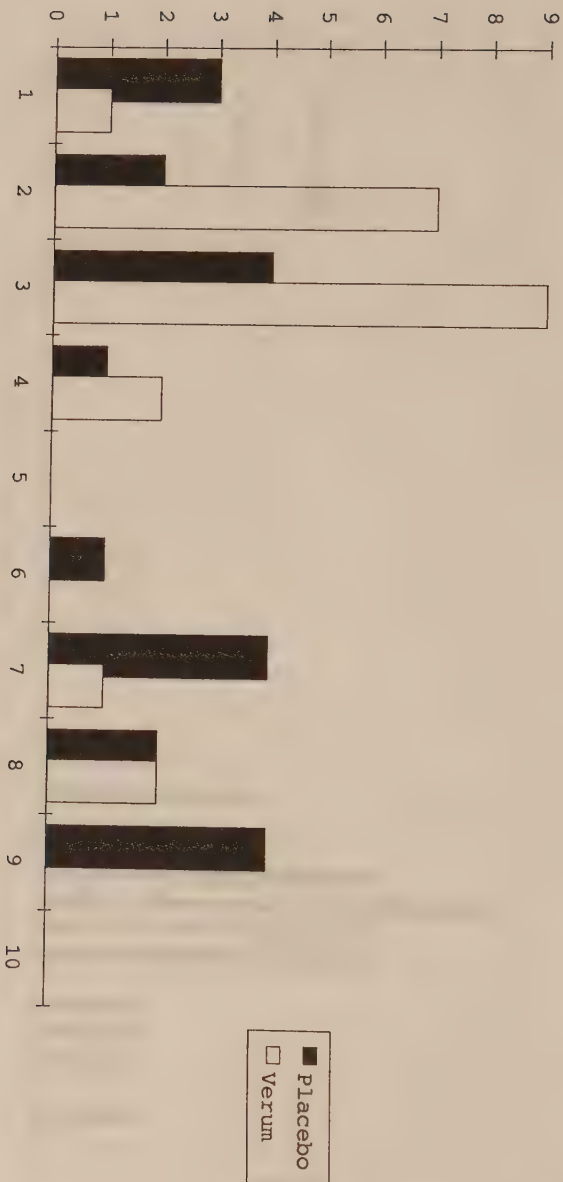
Anzahl der
Hunde



Tage nach Einstellung

Abbildung: 4 Krankheitsdauer bei Hunden, die mit PI-126 oder einem Placebo-Präparat metapylaktisch vorbehandelt wurden.

Anzahl der Hunde



Krankheitstage

3.2.2.3 Unschädlichkeitsbestimmung

In den Erhebungsbögen über die Ergebnisse der Paramunisierung wurde auch nach Nebenwirkungen lokaler oder allgemeiner Art nach Inducer-Applikation gefragt.

Lokale wie allgemeine Unverträglichkeitsreaktionen wurden nicht beobachtet. Die subkutane Injektion wurde in Vorversuchen sogar von zwei Wochen alten Welpen ohne Reaktion vertragen. In 40 Fällen wurde zwei Tage lang nach der Injektion die Körperinnentemperatur kontrolliert, erhöhte Werte wurden jedoch in keinem Fall gemessen.

4. Besprechung der Ergebnisse

Nach MAYR und BÜTTNER (1984) müssen die zur Anwendung in der Praxis bestimmten Paramunitätsinducer unschädlich sein und mindestens einen, besser aber mehrere der folgenden Abwehrmechanismen in ihrer Aktivität erhöhen: Phagozytose; spontane, zellvermittelte Cytotoxizität; Interferonbildung bzw. -freisetzung; Lysozymproduktion; alternatives Komplementsystem; Properdin- und Opsoninsystem; T-Lymphozyten und Entzündungsreaktionen.

Der in der vorliegenden Arbeit geprüfte Kombinationsinducer PI-126 war absolut unschädlich und aktivierte die spontane, zellvermittelte Cytotoxizität genauso stark wie bekannte wirksame Paramunitätsinducer. Damit erfüllte der Kombinationsinducer PI-126 die für eine klinische Anwendung notwendigen Voraussetzungen. Da die natürlichen Killerzellen, als Träger der spontanen Cytotoxizität, nach den derzeitigen Kenntnissen einer der wichtigsten Grundpfeiler der unspezifischen Abwehr sind, war eine klinische Wirksamkeit des Inducers PI-126 zu erwarten. Die NK-Zellen sind aber sicher nicht der einzige Abwehrmechanismus der paraspezifischen Immunität. Der Cytotoxizitätstest eignet sich aber wegen seiner einfachen Handhabung und guten Reproduzierbarkeit als Chargenprüfmodell.

Natürliche Killerzellen sind im Organismus u.a. mitverantwortlich für die unschädliche Beseitigung von Bakterien. Bereits in früheren Untersuchungen in Infektionsmodellen konnte gezeigt werden, daß Inducer aus bakteriellen Komponenten bevorzugt die für die Abwehr von Bakterien wichtigen Mechanismen stimulieren (ADLER, 1985). Durch die Kombination mit einer viralen Komponente erhofften wir in der Praxis eine bessere Wirksamkeit als dies mit den bekannten, viralen oder bakteriellen Einfachinducern zu erzielen ist. Um eine Aussage über den Vorteil eines Kombinations-

inducers gegenüber einem Einfachinducer treffen zu können, wurde als Vergleichspräparat nicht nur ein Placebo-Präparat, sondern auch der virale Einfachinducer Pind-Avi gewählt. Pind-Avi hat sich in der Hundepaxis vor allem bei der Bekämpfung des Welpensterbens bewährt (BIBRACK, 1975; MAYR, 1977).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß durch den therapeutischen Einsatz von PI-126 bei Hunden der klinische Verlauf von Zwingerhusten-Erkrankungen nur unwesentlich verkürzt werden kann. Der Unterschied in der Krankheitsdauer zur Placebo-Gruppe betrug im Betrieb B einen halben Tag (Betrieb B). Auch die Behandlung mit dem viralen Einfachinducer Pind-Avi brachte kein besseres Behandlungsergebnis. Im Betrieb A waren die mit PI-126 behandelten Tiere einen Tag kürzer krank als "Pind-Avi-Hunde".

Die Ursache für die schwache therapeutische Wirksamkeit der Paramunisierung ist in unseren Versuchen sicher darin begründet, daß mit der Paramunisierung aus versuchstechnischen Gründen erst im Spätstadium der Erkrankung begonnen werden konnte. Es ist allgemein bekannt, daß die Stimulierung der körpereigenen Abwehr nur zu Beginn einer Erkrankung den gewünschten Erfolg bringt. Dies bestätigen auch Erfahrungen aus unseren Versuchen. Bei einigen wenigen Versuchshunden konnten wir durch den frühzeitigen Einsatz der Inducer eine deutliche Verkürzung (bis auf drei Tage) der Krankheitsdauer erzielen. Für eine Auswertung der Ergebnisse fehlten aber die entsprechenden Kontrollen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Krankheitsdauer zugunsten von PI-126 ergab sich im Metaphylaxaversuch. Die Paramunisierung mit PI-126 verkürzte in der metaphylaktischen Anwendung die Krankheitsdauer um circa zwei Tage, bei gleichbleibender Erkrankungsrate in der Inducer- und Placebo-Gruppe. Dieses Ergebnis bestätigt Erfahrungen aus Untersuchungen bei Kalb und Schwein, daß der Effekt einer metaphylaktischen Paramuni-

sierung im wesentlichen darin besteht, den Krankheitsverlauf abzuschwächen bzw. abzukürzen (WALDNER, 1984; BARTH, 1988). Ein weiterer, bereits in früheren Versuchen beobachteter Effekt der Paramunisierung war die Verschiebung des Krankheitsgeschehens um fünf bis sieben Tage. Dieser Effekt wurde sehr häufig beschrieben und ist aufgrund der nur kurzzeitigen Erhöhung der körpereigenen Abwehrlage durch eine ein- oder zweimalige Paramunisierung durchaus verständlich (ZANGERLE, 1982; BARTH, 1988).

Durch eine Wiederholung der Paramunisierung in der zweiten Woche nach der Erstbehandlung ließ sich die Abwehrlage der Hunde gegen eine Zwingerhusteninfektion aber nicht mehr verbessern, d.h. Placebo- und Inducer-Tiere wiesen zu diesem Zeitpunkt dieselben Morbiditätsraten auf. Grundsätzlich ist für die Ausbildung eines Langzeitschutzes die Immunisierung der wiederholten Paramunisierung sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Wirtschaftlichkeit überlegen. Für einen lang anhaltenden Schutz gegen die Zwingerhusten-Erkrankung empfiehlt sich deshalb der Einsatz der bekannten Zwingerhustenvaccine (MAYR, 1978; MAYR-BIBRACK, 1979 und 1982a; MAYR UND MAYR-BIBRACK, 1988). In gewerblichen Hundehaltungen bietet sich ein Prophylaxeprogramm mit dem Paramunitätsinducer PI-126 und der Zwingerhustenvaccine (kombinierte Applikation am Tag der Einstellung) an. Durch die kurzzeitige Erhöhung der Abwehrlage mittels Paramunisierung werden die Hunde bis zur Ausbildung einer belastbaren Immunität relativ gut vor Zwingerhusten-Erkrankungen geschützt. Durch die frühzeitige Immunisierung können dann die bei den paramunisierten Hunden beobachteten Zwingerhusten-Erkrankungen in der 3. und 4. Woche nach der Einstellung verhindert werden.

Bisher liegen noch keine anderen, klinisch dokumentierten Erfahrungen über den Einsatz von Paramunitätsinducern bei der Bekämpfung der Zwingerhusten-Erkrankung vor.

Praktische Erfahrungen gibt es bisher nur über den erfolgreichen Einsatz von Pind-Avi beim Infektiösen Welpensterben (BIBRACK, 1975; MAYR, 1977, 1979; MAYR-BIBRACK 1980 a, 1982 a, 1982 b; ARNDT, 1982; BLUNDEN, 1983) und mit Bayferon^R bei der Parvovirose (ANDRESEN, 1981). Aufgrund dieser Untersuchungen konnte Pind-Avi eine eindeutige Wirkung zugeschrieben werden, während die Ergebnisse mit Bayferon^R erst durch entsprechende Kontrollversuche abgesichert werden müssen.

5. Zusammenfassung/Summary

In drei gewerblichen Hundehaltungen mit Zwingerhusten-Problemen wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit des kombinierten viralen und bakteriellen Paramunitätsinducers PI-126 im Vergleich zu dem Paramunitätsinducer Pind-Avi und einem Placebo-Präparat bestimmt. Der Einsatz der Präparate erfolgte sowohl zur Therapie als auch zur Metaphylaxe der Zwingerhusten-Erkrankungen.

Nach fünfmaliger Behandlung (einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) kranker Hunde mit PI-126 betrug die mittlere Krankheitsdauer neun (Betrieb A) bzw. vier (Betrieb B) Tage. Im Vergleich zu Pind-Avi wurde eine Verkürzung um 1,4 Tage (Betrieb A) bzw. eine Verlängerung um 0,1 Tage (Betrieb B) und im Vergleich zum Placebo-Präparat eine Verkürzung um 0,5 Tage (Betrieb B) beobachtet.

Durch den viermaligen metaphylaktischen Einsatz (zweimal zwei Applikationen im Abstand von einer Woche) von PI-126 reduzierte sich, bei gleichbleibender Morbiditätsrate, die mittlere Krankheitsdauer von 5,2 Tage (Placebo-Gruppe) auf 3,4 Tage. Die Hunde in der Placebo-Gruppe erkrankten vor allem in der ersten und zweiten Woche nach der Einstellung, während die mit PI-126 behandelten Tiere erst ab der zweiten Woche erkrankten.

Studies on effectiveness and compatibility of the combined, viral and bacterial paramunity inducer "PI-126" in dogs.

Summary

In three commercial dog breeding stations with kennel cough problems effectivity and tolerance of the combined viral and bacterial paramunity inducer "PI-126" were investigated in comparison with paramunity inducer Pind-Avi and a placebo. All preparations were used for therapy as well as metaphylaxis of kennel cough diseases.

After treating infected dogs 5 times (once a dog for 5 consecutive days) with PI-126 the mean duration of illness was nine (station A) and four days (station B), respectively. In comparison to Pind-Avi a shortening by 1,4 days (station A) and an illness prolongation of 0,1 days (station B) were recorded. In station B PI-126 speeded up recovery by 0,5 days compared with the placebo.

A four time metaphylactic application (two administrations twice with one week interval) of PI-126 caused the mean illness duration to drop from 5,2 days (placebo group) to 3,4 days, with the morbidity rate remaining constant. The dogs in the placebo group came down with the illness mainly during week one and two after acquisition while those treated with PI-126 predominantly fell ill only from week two onwards.

6. Literaturverzeichnis

- Adler, J., 1985:
Experimentelle Untersuchungen über die paramunisierenden Eigenschaften von Bakterien-Lysaten in bakteriellen Infektionsmodellen bei der Maus.
Vet. Med. Diss. München 1985
- Ambronn, G., 1986:
Zytoplasmatische Therapie beim Kleintier.
Biologische Veterinärmedizin 1,12
- Andresen, U., 1981:
Praxiserfahrungen mit der Prophylaxe und Therapie der Parvovirusenteritis der Hunde.
Prakt. Tierarzt 1981 (12),1052
- Arndt, J., 1982:
Erfahrungen mit der nichterreger-spezifischen Stimulierung der Abwehrmechanismen in der Kleintierpraxis.
Prakt. Tierarzt 1982 (4),372
- Artmeier, P., I. Kühn 1981:
15 Jahre zytoplasmatische Therapie in der Kleintierpraxis.
Prakt. Tierarzt 1981,412
- Barth, J., 1988:
Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines kombinierten, viralen und bakteriellen Paramunitätsinducers bei Mastkälbern.
Vet. Med. Diss. München im Druck
- Bibrack, B., 1975:
Aktive Interferonisierung: Eine neue Möglichkeit der Bekämpfung des Welpensterbens.
Kleintierpraxis 20,245
- Blunden, A. S., 1983:
The "fading puppy complex": an assessment of a paramunity inducer as a means of control.
Vet. Rec. 113 (9),201
- Borneff, Ch., 1986:
Vergleichende Untersuchungen über die paraspezifische Stimulierung des Immunsystems mit Einfach- oder Kombinationspräparaten aus bakteriellen Lysaten und Parapoxviren.
Vet. Med. Diss. München 1986

Bogaard, A. E., van den, 1984:

Een nieuwe behandelingsmogelijkheid voor honden met chronische of recidiverende pyodermieën.

A new treatment possibility for dogs with chronic or recurrent pyoderma.

Tijdschr. Diergeneeskd. 109,978

Bowles, C. A., G. Messerschmidt, A. B. Deisseroth, 1984:

Experience with Staphylococcus aureus and Protein A in the treatment of canine malignancies.

J. Biol. Resp. Mod. 3,260

Burgard, H., 1987:

Verdauungsstörungen alimentärer oder infektiöser Ätiologie und deren Behandlung aus der Sicht eines homöopathisch arbeitenden Tierarztes für Kleintiere.

Biologische Tiermedizin 4,2

Buschmann, H., 1985:

Immunologische Wirkung zytoplasmatischer Therapeutika im Tierversuch.

in: 30 Jahre Zytoplasmatische Therapie und Gegensensibilisierung; Theurer, K. E., G. F. Domagk, H. Kraft, (Hrsg.), Enke-Verlag, Stuttgart, 1985

Büttner, M., W. Strube, G. Wolf, M. Hoerstke, 1987:

Parapoxvirus als Induktor unspezifischer Abwehrmechanismen.

TU 42,14

Chang, K. L., 1985:

The Therapeutic Effect of Domon-L in Domestic Animals.

Canine Practice 12,37

Dreier, H.- K., 1980:

Behandlung von Haarkleid- und Hautveränderungen mit Hilfe der Gegensensibilisierung und zytoplasmatischen Präparaten. Kleintierpraxis 25,95

Eichelberg, D., W. Schmutzler, 1983:

Pharmakologische Aspekte der Immunstimulanzien.

Immun. Infekt. 11,109

Ford, R. B., 1986:

Biological Response Modifiers in the management of viral infection.

Vet. Clin. North Am.: Small Animal Practice 16,1191

- Gillissen, G., 1981:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung heterologer Organpräparationen auf das Immunsystem unter besonderer Berücksichtigung von Transplantat-Tumoren.
Erfahrungsheilkunde 30,162
- Gordon B. R., R. E. Matus, A. I. Hurvitz, E. G. MacEwen, S. D. Saal, K. H. tenzel, A. L. Rubin, H. Heyden, 1984:
Perfusion of Plasma over Staphylococcus aureus: Release of Bacterial Products is Related to Regression of Tumor.
J. Biol. Resp. Mod. 3,266
- Greiff, W., 1975:
Aspekte zur Behandlung infektiöser und stoffwechselbedingter Krankheiten mit biologischen Heilmitteln.
Prakt. Tierarzt 1975 (10),587
- Guirlinger, P., 1983:
Etude de l'immunodepression due au FeLV-Essai d'immunostimulation par le B.C.G.
Immunosuppression in cats caused by feline leukemia virus, and experimental immunostimulation with BCG.
Diss., Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, 1983
- Hamalcik, P., 1985:
Vincetoxicum in der homöopathischen Tiermedizin.
Biologische Tiermedizin 2,17
- Hamalcik, P., 1986:
Immunstimulierende Wirkung einiger Homöopathika.
Collegium veterinarium 1986,98
- Harris, S. C., W. D. Winters, 1983:
BCG cell wall immunotherapy of canine mammary carcinoma.
Federation Proceedings 42,682
- Kassel, R. L., L. J. Old, N. K. Day, 1977:
Plasma-mediated leukemia cell destruction: Current status.
Blood Cells, 3,605
- Knecht, G., 1981:
Die zytoplasmatische Therapie im Rahmen des tumorösen Geschehens beim Kleitier.
Prakt. Tierarzt 62,414
- Kraft, H., 1972:
Tierversimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung zytoplasmatischer Substanzen.
Erfahrungsheilkunde 21,6

- Kraft, H., 1980:
Therapie der Erkrankung von Gelenken und der Wirbelsäule beim Hund mit makromolekularen Substanzen.
Collegium veterinarium 1980,3
- Kraiß, A., R. Gothe, 1983:
Demodikosetherapie mit Muramyldipeptid (MDP) und Amitraz.
Kleintierpraxis 28,425
- Kraiß, A., 1986:
Zur Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten demodikosekranker Hunde bei immunzellstimulierender Therapie.
Tierärztl. Prax. 15,63
- Kraiß, A., B. Mayr-Bibrack, 1986:
Persönl. Mitteilungen.
- MacEwen, E. G., 1976:
General concepts of immunotherapy of tumors.
JAAHA 12,363
- MacEwen, E. G., A. K. Patnaik, A. A. Hayes, 1981:
Temporary plasma-induced remission of lymphoblastic leukemia in dog.
Am. J. Vet. Res., 42,1450
- MacEwen, E. G., 1985:
Approaches to cancer therapy using Biological Response Modifiers.
Vet. Clin. North Am.: Small Animal Practice 15,667
- MacEwen, E. G., A. Hayes, S. Mooney, A. Patnaik, I. Kurzman, W. D. jr. Hardy, 1985 a:
Levamisole as adjuvant to chemotherapy for canine lymphosarcoma.
J. Biol. Resp. Mod. 4,427
- MacEwen, E. G., H. J. Harvey, A. Patnaik, S. Mooney, A. Hayes, I. Kurzman, W. D. jr. Hardy, 1985 b:
Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer.
J. Biol. Resp. Mod. 4,418
- MacEwen, E. G., P. W. Hess, 1987:
Evaluation of Effect of Immunomodulation on the Feline Eosinophilic Granuloma Complex.
JAAHA 23,519

- Matherat, A. M., 1981:
 Essai de Prevention de la Generalisation des Cancers Mammaires de la Chienne par l'administration intratumoral d'immunostimulants.
 Attempts to prevent the generalization of mammary gland carcinoma in bitches by inoculating immunostimulants into the neoplasms.
 Diss., Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, 1981
- Mayr, A., 1974:
 Interferonisierung: Eine neue Möglichkeit für die Prophylaxe und Therapie von Infektionskrankheiten.
 Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 87,465
- Mayr, A., 1977:
 Aktive Praemunisierung (II).
 Kleintierpraxis 22,131
- Mayr, A., 1978:
 Erfahrungen mit dem Paramunitätsinducer PIND-AVI in der Tiermedizin.
 Collegium veterinarium 1978,35
- Mayr, A., 1979:
 Entwicklung neuer Immunisierungs- und Paramunisierungsverfahren in der Tiermedizin.
 Die Blauen Hefte 60,494
- Mayr, A., 1980:
 Lokale Immunisierung und Paramunisierung: Neue Perspektiven für die Praxis.
 Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 93,417
- Mayr, A., 1982:
 Wissenschaftliche Entwicklungen auf dem Gebiet der medikamentellen Steigerung der nichtantigenspezifischen, körpereigenen Abwehr.
 Tierärztl. Prax. 10,451
- Mayr, A., M. Büttner, 1984:
 Neue Erkenntnisse über die Grundlagen der Paramunität und Paramunisierung.
 Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr. 97,429
- Mayr, A., 1985:
 Paramunologie: Eine Perspektive für die Zytoplasmatische Therapie.
 in: 30 Jahre Zytoplasmatische Therapie und Gegensensibilisierung; Theurer K. E., G. F. Domagk, H. Kraft, (Hrsg.), Enke-Verlag, Stuttgart, 1985

Mayr, A., 1986:

Bekämpfung von Infektionskrankheiten der Tiere.
in: Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre;
Rolle, M., A. Mayr, (Hrsg.),
Enke-Verlag, Stuttgart, 1986

Mayr, A., M. Büttner, S. Pawlas, V. Erfle, B. Mayr, R. Brunner,
K. Osterkorn, 1986:

Vergleichende Untersuchungen über die
immunstimulierende (paramunisierende) Wirksamkeit von
BCG, Levamisol, Corynebacterium parvum und Präparaten
aus Pockenviren in verschiedenen "in vivo" und "in vitro"-
Testen.

J. Vet. Med. B, 33,321

Mayr, A., 1987:

Untersuchungen über die paraspezifische Wirkung von
Pockenviren.

Arzneim. Forsch./ Drug Res. 37,988

Mayr, A., B. Mayr-Bibrack, 1988:

Bekämpfung des Zwingerhustens.

Tierärztl. Praxis 16,403

Mayr-Bibrack, B., 1979:

Eine funktionell-synergistische Kombinationsvakzine gegen den
Zwingerhusten.

Prakt. Tierarzt 1979 (2),101

Mayr-Bibrack, B., 1980:

Paramunisierung bei Neugeborenen.

Prakt. Tierarzt 1980 (9),715

Mayr-Bibrack, B., 1982 a:

Neue Bekämpfungsverfahren gegen Virusinfektionen des Hundes:
Kombinationsvakzine gegen den Zwingerhusten und Paramunisierung
gegen das infektiöse Welpensterben.

Prakt. Tierarzt 63,11

Mayr-Bibrack, B., 1982 b:

Neues über Ursachen und Bekämpfungsmöglichkeiten des
infektiösen Welpensterbens.

Kleintierpraxis 27,3

Mayr-Bibrack, B., H. Meyer, K. Witteborg, 1984:

Erfahrungen mit der Paramunisierung in der Katzenpraxis.

Tierärztl. Prax. 12,359

- Meyer, J. A., R. T. Dueland, E. G. MacEwen, 1982
Canine osteogenic sarcoma treated by amputation and MER.
Cancer 49,1613
- Nakanishi, A., 1986:
Prevention of immunosuppression after surgery by use of
immunomodulators in dogs.
J. Jap. Vet. Med. Ass. 39,12
- Noronha, de, F., 1982:
effect of bacille Calmette-Guerin immunotherapy on feline
sarcoma virus-induced neoplasms in the cat.
Am. J. Vet. Res. 43,475
- Parodi, A. L., W. Misdorp, J. P. Mialot, A. A. Hart, M. Hurtrel,
J. C. Salomon, 1983:
Intratumoral BCG and Corynebacterium parvum therapy of canine
mammary tumours before radical mastectomy.
Cancer Immunol. Immunother. 15,172
- Rüsse, M., H. Kraft, 1976;
Unterschiede der Zellulartherapie (Frisch- und Trockenzellen)
gegenüber der makromolekularen zytoplasmatischen Therapie.
Prakt. Tierarzt 1976 (9),13
- Schlossarek, U., 1980:
Zytoplasmatische Therapie bei Arthritiden und Arthrosen in der
Kleintierpraxis.
Collegium veterinarium 1980,9
- Schlossarek, U., 1981:
Gezielte Anwendung der makromolekularen zytoplasmatischen
Organotherapie in der Kleintierpraxis.
TU 36,194
- Takahashi, K., M. Sonoda, T. Kurosawa, 1981:
Immunopotentiating Effect of Levamisole in Dogs Experimentally
Infected with Babesia gibsoni.
J. Coll. Dairying, 9,123
- Theurer, K., 1960:
Verfahren zum gesteuerten chemischen Aufschluß von organischen
Stoffen und biologischen Geweben für therapeutische Zwecke.
DBP 1090 821
- Waldner, D., 1984:
Prophylaxe mittels Paramunisierung und Immunisierung in
Kälbermastbeständen unter Praxisbedingungen.
Vet. Med. Diss. München 1984

- Walther, E., 1975:
Allgemeine Grundregeln der Homöopathie.
Collegium veterinarium 1975,105
- Walther, E., 1976:
Staupefälle nach unvorschriftsmäßiger Impfung und ihre
Behandlung mit Viruvetsan und Caniserin.
Collegium veterinarium 1976,141
- Weiss, R. C., 1988:
Immunotherapy for feline leukemia, using staphylococcal
protein A or heterologous interferons: Immunopharmacologic
actions and potential use.
JAVMA. 192,681
- Wieda, J., 1988:
Persönl. Mitteilungen.
- Wolter, H., 1975:
Die biologische Behandlung der Viruskrankheiten.
Collegium veterinarium 1975,107
- Zangerle, H., 1982:
Vergleichende Untersuchung über die Wirksamkeit einer
Immunisierung mit einer polyvalenten Pasteurella-Vakzine und
einer Paramunisierung mit den Inducern "Bayferon" und "Pind-
Orf" bei respiratorischen Erkrankungen der Mastkälber.
Vet. Med. Diss. München 1982

Anhang:

PROTOKOLLOGEN ZUM PI-126

Betrieb:

Angaben zum Hund

Name (Kontakt zu)

Rasse O M O W

Kenn-Nr. Alter

Einstellungsdatum:

Gesundheitszustand bei Eintreffen O gut O leicht krank

Stimulierung der körpereig. Abwehr:

O PI-126 016

O 017

O pulverisiert

behandelt am:

Erkrankungen während des Aufenthalts:

(von .. bis, Symptome)

.....

.....

.....

Lokale oder allgemeine Unverträglichkeiten

(Temperatur nach Applikation)°C,°C

Entlassungsdatum:

Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. mult. Anton Mayr danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung.

Besonders danke ich Herrn Professor Dr. Georg Baljer für seine wertvollen Anregungen und stete Unterstützung bei der Erstellung meiner Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Dr. Jochen Wieda, Fa. Hoechst AG, für die freundliche Bereitstellung der Prüf-Präparate.

Lebenslauf

- 1960 geboren am 28. März in Straubing, Eltern: Berta Baran,
geb. Datzer, und Julian Baran
- 1966 Volksschule in Salching und Kirchberg
- 1970 Johannes-Turmair-Gymnasium in Straubing, humanistischer
Zweig
- 1979 Abitur
- Grundwehrdienst
- 1980 Studium der Tiermedizin in München
- 1986 Approbation als Tierarzt am 27. Januar
- 1986 Assistenztierarzt in Ingolstadt
- 1987 Beginn der Doktorarbeit

